

儿童哮喘影响因素分析

邢晨静, 李元霞*

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年11月26日; 录用日期: 2022年12月21日; 发布日期: 2022年12月30日

摘要

随着感染性疾病的控制、自然环境的改变, 非感染性疾病的发生率逐年升高, 其中儿童哮喘已经成为世界范围内的主要公共卫生问题。哮喘是以各种呼吸道症状和气流受限为特征, 是儿童和成人最常见的慢性非传染性疾病之一。而儿童哮喘不仅仅需要面临治疗与控制的问题, 家庭护理及预防也至关重要。由于哮喘知识宣教及家庭护理指导作为哮喘长期管理必不可少的一部分, 所以了解哮喘影响因素对于家庭护理及医疗救助显得尤为重要。相比于成人哮喘, 儿童哮喘有一定的治愈率, 规范治疗及预防更是可以达到良好控制、减少哮喘发作的作用, 儿童哮喘的影响因素概括为两大方面: 人为不可控因素和可控因素。

关键词

哮喘, 儿童, 影响因素

Analysis of Influencing Factors of Asthma in Children

Chenjing Xing, Yuanxia Li*

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Nov. 26th, 2022; accepted: Dec. 21st, 2022; published: Dec. 30th, 2022

Abstract

With the control of infectious diseases and the change of natural environment, the incidence of non-infectious diseases is increasing year by year, among which asthma in children has become a major public health problem worldwide. Asthma, characterized by a variety of respiratory symptoms and airflow limitation, is one of the most common chronic non-infectious diseases in children and adults. Children with asthma not only need to face the problem of treatment and control,

*通讯作者。

family care and prevention are also very important, asthma knowledge education and family care guidance as an essential part of the long-term management of asthma. Understanding asthma risk factors is important for home care and medical assistance. Compared with adult asthma, children's asthma has a certain cure rate, and standardized treatment and prevention can achieve good control and reduce asthma attacks. The influencing factors of children's asthma can be summarized into two aspects: artificial uncontrollable factors and controllable factors.

Keywords

Asthma, Children, Influencing Factors

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 不可控因素

包括基因水平、性别、湿疹史、相关炎症因子水平。

1.1. 基因水平

遗传因素是哮喘的危险因素之一, 有相关研究报道我国汉族儿童哮喘的发病与蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 22 (PTPN22)基因和细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA-4)基因中的单核苷酸多态性(SNPs)显著相关。这可能是过敏性鼻炎和哮喘的易感因素[1]。

在全基因组关联研究中确定了 132 个过敏性疾病病理生理学中的邻近基因, 其中只有六种变异体检测到了疾病特异性效应证实了大多数变异体代表了共同的风险因素。哮喘、过敏性鼻炎和湿疹的多重发病率可以通过许多遗传风险变异体的共享来解释这些变异体失调所致免疫相关基因的表达。

1.2. 湿疹

湿疹作为诊断哮喘的一项, 也是哮喘发生的危险因素之一, 在一项前瞻性研究中, 出生后一年内湿疹的早期发作, 尤其是中度至重度和持续性湿疹, 与未来 5 年随访中哮喘和过敏性鼻炎的发展相关。因此湿疹为哮喘和过敏性鼻炎最强的独立危险因素之一[1]。

1.3. 性别

姚[2]等人在他们对 5000 多名儿童进行的研究中显示, 哮喘的男女患病率比在 4~5 岁时从<1 开始增加, 在 10~11 岁时达到峰值(2.24), 然后在 16~18 岁时逆转为 0.57 (倒 U 形曲线)。

女性患哮喘的风险较低(HR: 0.72, 95% CI 0.70 至 0.74), 哮喘缓解率较高(HR: 1.18, 1.13 至 1.22), 而母亲患哮喘的风险较高(HR: 2.15, 2.04 至 2.26), 哮喘缓解率较低(HR: 0.79, 0.73 至 0.85) [3]。即女性患哮喘的风险更低, 缓解的机会更大, 而母亲的哮喘病史会增加孩子患有哮喘的风险。

1.4. IgE 水平

哮喘主要由免疫球蛋白 E (IgE)介导。在过敏原(饮食过敏原蛋白)存在的条件下, IgE 激活肥大细胞释放炎症介质(如组胺和白三烯)。这些炎症介质诱发气道炎症, 导致呼吸困难和喘息, 这是过敏性哮喘的特征性症状。

2. 可控因素

2.1. 室内环境

包括卧室地毯、厨房通风、霉菌、储尘池、挥发性有机化合物(VOCs)的室内排放以及室内灰尘颗粒、旧建筑、使用木材燃料和其他燃料等这些都与过敏和哮喘风险升高有关。

有研究表明[4]家庭使用的清洁用品如波兰清洁产品、浴室除臭剂与哮喘症状呈负相关, 即会减轻哮喘症状; 加重哮喘症状的家庭相关因素有, 如卧室地毯、卧室镶木地板、室内地毯、蜘蛛和使用溶剂, 与过敏相关症状呈正相关。原因: 室内环境质量可能会受到地毯、镶木地板、蜘蛛和溶剂的影响。

使用强制通风进行初级加热与过敏相关症状说法有争议, 认为会减轻哮喘症状的一方解释这可能是因为使用强制空气的初级加热导致空气干燥, 从而导致霉菌减少[4]。

家庭中使用燃气烹饪的环境更有可能使患儿出现喘息、呼吸困难、哮喘发作和花粉热。室内地毯中隐藏的霉菌及灰尘与哮喘症状直接相关。因此干燥、清洁的室内环境是哮喘患者的保护因素。

2.2. 室外环境

国外一项研究[1]选取了生活在农场、农村、城市地区的三组人群进行对比, 结果显示生活在城市的人群比生活在农村、农场的人群哮喘的患病几率更大, 分析原因: 从小生活在农场和农村地区的人群, 因长期暴露于低剂量的细菌内毒素或农场灰尘的环境, 使得体内有较高的调节 T 细胞, 从而对机体产生保护, 降低哮喘的发生。

2.3. 致敏、过敏原暴露

过敏原对于哮喘中的过敏性哮喘有更为显著影响。

过敏性哮喘是由通过吸入或摄入对某些食物、灰尘、花粉、霉菌或螨虫等过敏原的过敏反应引发的; 而非过敏反应是由运动、压力、某些药物、冷空气、呼吸道感染、吸烟或其他刺激物引发的。

食物过敏是儿童过敏性哮喘发展的一个众所周知的风险因素。食物过敏儿童患哮喘的风险是非过敏儿童的两倍。据报道, 食物过敏也是儿童严重或危及生命的哮喘发作的重要诱发因素。

[5]已经确定的八种常见食物过敏原包括牛奶、花生、鱼、小麦、贝类、鸡蛋、坚果和大豆。研究表明, 患有多种过敏症的哮喘儿童患哮喘的风险更大, 哮喘的严重程度也更高。因此规避过敏食物, 对哮喘发作有很好的预防效果。

2.4. 妊娠及母亲因素

妊娠期产妇抑郁症与过敏性鼻炎、湿疹风险增加相关, 尤其是哮喘[1]。且有研究发现妊娠期并发症会增加儿童过敏性疾病以及暴露于子宫内感染的风险。子宫内抗生素与哮喘和湿疹风险增加呈剂量相关。

发生哮喘的风险也取决于分娩方式; 有研究表明, 剖宫产引起哮喘的风险率高于阴道分娩。解释为, 在剖腹产分娩中, 错过了生理细菌的定居, 而阴道分娩时这些细菌从母亲转移到孩子, 并影响着新生儿的肠道平衡。细菌集群的紊乱, 细菌的平衡, 尤其是在胃肠道中, 与免疫系统的发育有关, 紊乱则增加了发生过敏状况的风险。

妊娠期生活环境对后代哮喘的影响: 一项英国出生队列研究发现, 母亲在怀孕期间和怀孕后暴露于杀菌剂或杀真菌剂与 7 岁儿童的哮喘风险较高有关。在对 4 个西班牙出生队列的分析中[6], 母亲在怀孕期间在家中清洁喷雾与子女早期生活中哮喘和下呼吸道感染的风险增加有关。因为大多数清洁剂, 包括低分子量的化学物质, 是亲脂性的, 很容易通过胎盘扩散, 并且可能影响气道的产前发育。也有研究发现母亲在怀孕前开始使用清洁产品和消毒剂与后代哮喘之间存在一致的联系。

2.5. 烟雾暴露

Krzych-Falta [7]等人分析了妊娠晚期吸烟暴露与喘息有关, 但与哮喘无关, 烟草烟雾减少了 1-抗胰蛋白酶, 一种肺蛋白酶, 可以阻止呼吸道中过敏性屋尘螨蛋白酶的正常失活。会导致对过敏原过敏的风险增加。妊娠期及婴儿早期烟草暴露会增加过敏性疾病的风险, 对哮喘的发生起到了促进作用。其他研究强调了产前暴露与支气管高反应性之间的联系, 记录了它的早期开始, 与 FEV1 的大幅减少有关。这些研究结果表明, 怀孕期间暴露在臭氧中可能导致呼吸道永久性改变, 这种改变可持续到成年, 并最终导致慢性阻塞性肺疾病[8] [9]。

研究发现[10]尼古丁暴露对胎儿肺结构和功能发育的几个负面影响, 如包括: 肺泡期的改变、I型上皮细胞的损伤、成纤维细胞的增殖抑制、小气道口径的减小、肌张力的增加和肺顺应性的降低。对 21 项研究进行的荟萃分析[11], 其中 18 项研究降低了学龄儿童的 1 秒用力呼气量(FEV1) (暴露儿童 FEV1 的百分比比未暴露儿童降低 1.4%; 95%置信区间, 1.0~1.9), 由此得出: 怀孕期间的烟雾暴露是儿童期后期持续的功能改变的主要原因。

烟雾暴露对免疫系统有不利影响, 接触烟草可以增加 IgE 水平, 促进过敏前细胞因子的分泌, 如胸腺基质淋巴生成素。此外, 它还能增加气道上皮的通透性, 减少粘液纤毛的清除, 促进上皮下致敏的嗜碱性细胞的过敏原穿透和组胺释放[10]。由于暴露于烟雾环境中是儿童哮喘发作的一个可能原因, 因此防止婴儿和儿童呼吸于烟草烟雾污染的空气是重要的预防措施。

有研究表明[12]母亲和祖母在怀孕期间吸烟与孙辈患哮喘和早期儿童哮喘的风险较高相关。这种对两种哮喘结果的风险在孙子中一贯显著, 而孙女只对早期儿童哮喘有较高的风险, 这种风险随着调整而减弱。

怀孕期间祖母吸烟对男性孙辈的哮喘风险和肺功能的影响比女性孙辈更大。

2.6. 维生素 D

维生素 D (VD)在儿童哮喘中的作用越来越受到重视, 因为人们对其在免疫调节、肺部发育和微生物群方面的多效性作用了解得越来越多[13]。来自 3 岁儿童 VDAART 队列的数据表明在妊娠早期和晚期 VD 充足的患有和未患有哮喘的孕妇中, 后代哮喘或复发性喘息的比例没有差异, 当妊娠晚期 VD 水平每增加 10 个单位, 后代哮喘和复发性喘息的风险降低 22%, 并认为患有哮喘的女性在怀孕时有较高 VD 水平, 且整个怀孕期间能够保持足够的 VD 水平, 可能会降低其子女在 3 岁前患哮喘或反复喘息的风险[14] [15] [16]。VD 是否充足对患有哮喘的孕妇特别重要, 因为妊娠期间哮喘控制障碍和哮喘严重程度增加与围产期早产、先兆子痫和低出生体重发病率有关。

2.7. 抗生素的使用及感染性疾病的下降

自更多抗生素被广泛应用且滥用的情况下, 感染性疾病的流行显著减少, 于此同时非感染性疾病的发生率逐年增加。临床中发现哮喘患儿幼年抗生素的使用较多。

出生后免疫偏差理论认为: 在出生时, 人类免疫系统的 Th2 (促进过敏)反应比 Th1 (延缓过敏)反应更突出, 在生命早期暴露于感染源会逐渐向更强的 Th1 反应和“正常的免疫反应平衡”转变。在 20 世纪后半叶, 随着科技及更多抗生素的研制, 许多传染性疾病的流行率急剧下降, 同时机体的免疫机制平衡被打破, 由 Th1 和 Th2 失衡引起的免疫相关疾病明显增加。因此, 免疫介导疾病的增加可能是由感染缺乏而引起的免疫调节反应不充分所导致的。免疫抑制细胞因子白细胞介素水平较低[17], IL10 可被病毒、细菌和寄生虫感染上调的事实提供了一种可能的解释, 即在血清 IgE 水平经常升高国家, 过敏性疾病的患病率相对较低。

怀孕期间使用抗生素与儿童期哮喘风险增加有关, 特别是对于有过敏疾病家族史的男孩和儿童。纯母乳喂养可能会降低这种风险, 尤其是在高危儿童中。

出生后患儿使用: 出生后第 1 年使用抗生素与患哮喘的风险更高相关(调整 OR (aOR): 3.21, 95% CI: 1.89~5.45)。出生后前 6 个月使用抗生素与哮喘风险增加没有显著相关性。我们发现在出生后第一年暴露于抗生素的儿童患哮喘的风险最大, 如果他们在较大年龄接受治疗, 哮喘的影响会降低。之前的研究表明, 儿童在生命早期暴露于抗生素的哮喘风险随着年龄的增长而降低, 3 岁后不再具有统计学意义[18]。

在儿童早期接受抗生素治疗的儿童患哮喘的风险较高, 这可以用不同的方式来解释。首先, 抗生素的免疫调节作用, 其中在生命的最初几个月中肠道细菌多样性的变化影响免疫系统、T 辅助细胞和调节性 T 细胞(T regs)的平衡[18]。有证据表明, 肠道微生物群和饮食等可改变因素在新生儿免疫系统的成熟中起着关键作用, 因此也可能影响哮喘和哮喘恶化的风险。

2.8. 微生物

胃肠道和呼吸道微生物群有相关研究表明早期暴露于微生物产物在特应性疾病发展中起到重要作用。一项针对爱沙尼亚和瑞典儿童的随访研究表明, 出现过敏反应的婴儿的双歧杆菌定植水平始终较低。对考拉队列中 957 名一个月大婴儿粪便的物种特异性 Q-PCR 分析表明, 大肠杆菌或艰难梭菌的高丰度分别与湿疹或特应性疾病的发展有关[17]。

2011 年来自哥本哈根的一项研究表明, 1 岁和 12 个月大婴儿粪便样本中的细菌多样性与六岁儿童的特应性、嗜酸性粒细胞和过敏性鼻炎呈负相关[19]。加拿大儿童队列 2015 年的一份报告发现, 22 名 1 岁时被归类为“哮喘高风险”的儿童在三个月大时收集的粪便样本中的四个细菌属出现减少[20]。最近来自芬兰的一项研究表明, 儿童早期使用大环内酯类抗生素与肠道微生物的长期变化(大环内酯类使用后 2 年以上)以及哮喘和体重增加的风险增加有关[21]。因此, 流行病学证据表明, 肠道微生物暴露和定植的早期事件可能在远离胃肠道的疾病发展中发挥关键作用, 肠道微生物群影响着过敏和特应性疾病。

2.9. 宠物

现今宠物的饲养成为众多家庭的现状, 因此对于哮喘患儿家庭能否养宠物也成为更多家庭需要面临的选择, 有研究表示一种解释家养宠物对过敏的保护作用的合理机制正在出现: 宠物产生的环境中含有影响儿童个人肠道微生物群的微生物, 从而改变早期免疫发育, 随后降低过敏结果的风险。并且有研究报道在早期养猫可以预防猫过敏, 并且在降低过敏性鼻炎发生率方面发挥重要作用。

日本一项研究表明[22]: 与从未养过狗和猫的日本儿童相比, 从幼儿开始养狗和猫不会增加哮喘病和哮喘的风险, 且 6 岁前长期养狗的人和幼儿养狗的人出现喘息和哮喘的风险一直较低。养狗/猫与哮喘病和哮喘风险之间没有显著关联。

在幼儿时期养猫和狗可以在预防猫过敏和降低过敏性鼻炎发生率方面发挥重要作用。这可能与养猫或狗增加了环境的生物群落, 丰富了人肠道菌群的组成, 减少了儿童过敏的发生, 以及早期接触细菌内毒素也可减少过敏发生有关。

也有研究表示早期养猫似乎对过敏性鼻炎有保护作用, 但对哮喘没有保护作用。早期接触猫对鼻部症状的影响可能与上呼吸道粘膜上沉积大量过敏原(以及最终的宠物源性内毒素)有关, 这可能导致抗原耐受。这种现象被认为在针对草花粉的“粘膜”免疫疗法中具有关键作用, 其中高过敏原负载导致抗原呈递细胞的刺激和“抑制性”细胞因子的局部产生, 例如来自 T 调节细胞的转化生长因子或白细胞介素[22]。

综上可以得出在婴儿早期养宠物在一定程度上可以预防过敏性疾病的发生, 3 岁以后如果确诊哮喘的, 宠物毛发等可能是诱发哮喘的危险因素, 需要避免。

2.10. 肥胖及饮食、胰岛素及胆固醇

随着生活水平的提高, 营养过剩导致的肥胖成为另一种越来越常见的儿科疾病, 它似乎增加了哮喘发作的风险和疾病的严重性。相关研究表明影响临床表型的肥胖相关过程包括气道异常、肥胖相关的呼吸困难、肥胖引起的通气需求增加、肥胖特异性共病和循环心脏代谢因子[23]。

脂肪增多会引起炎症因子的增加包括瘦素、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ , 这与 Th2/Th1 细胞比率和肺功能的降低相关。

脂肪的进行性生长最终会导致组织缺氧和炎症介质的释放。成人和儿童的肥胖导致循环脂肪因子水平升高, 包括瘦素、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α 、干扰素- γ , 这与 Th2/Th1 细胞比率和肺功能的降低相关[24] [25]。在青春期前的儿童中, 胰岛素抵抗和血糖升高与哮喘的关系比肥胖本身更密切[26] [27]。无论是否患有哮喘, 胰岛素水平升高似乎都会降低青少年的肺功能[28]。儿童高胆固醇与哮喘相关, 独立于肥胖状态。

3. 总结

哮喘的发生受基因、性别、湿疹等一些不可控的因素所影响, 同时也受室内外环境、母亲、宠物、烟雾、微生物等可控的因素所影响, 在预防以及控制哮喘发生时, 我们可以通过创造更适合哮喘儿童生长的环境如: 有更少霉菌的生活环境, 远离烟雾萦绕的场所, 避免接触过敏原, 减少不必要的抗生素的使用等; 同时可以提前预防以降低哮喘发生的可能: 在备孕期间戒烟, 母亲补充充足的维生素 D, 怀孕期间尽量避免使用清洁喷雾, 孕期保持良好的心情, 避免妊娠期并发症的发生, 顺产更有助于新生儿菌群建立, 对于有养宠物倾向的家庭, 做好宠物的安全如疫苗接种等的情况下, 可以尽早让儿童接触宠物。通过微生物对过敏性疾病的影响, 解释了孕期母亲的生活环境及出生方式对婴儿以后患有哮喘的影响。同时也解释了宠物可能通过增加微生物种类的多样性, 从而可能减少过敏疾病的发生, 包括哮喘的发生。同时健康饮食, 避免肥胖、糖尿病的发生对减少哮喘的发生有着积极的作用。

参考文献

- [1] Testa, D., *et al.* (2020) Allergic Rhinitis and Asthma Assessment of Risk Factors in Pediatric Patients: A Systematic Review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, **129**, Article ID: 109759. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109759>
- [2] Yao, T.C., *et al.* (2011) Associations of Age, Gender, and BMI with Prevalence of Allergic Diseases in Children: PATCH Study. *Journal of Asthma*, **48**, 503-510. <https://doi.org/10.3109/02770903.2011.576743>
- [3] Chen, Q., *et al.* (2021) Natural History and Associated Early Life Factors of Childhood Asthma: A Population Registry-Based Cohort Study in Denmark. *BMJ Open*, **11**, e045728. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-045728>
- [4] Deng, X., *et al.* (2021) Application of Data Science Methods to Identify School and Home Risk Factors for Asthma and Allergy-Related Symptoms among Children in New York. *Science of the Total Environment*, **770**, Article ID: 144746. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.144746>
- [5] Vermeulen, E.M., *et al.* (2018) Food Allergy Is an Important Risk Factor for Childhood Asthma, Irrespective of Whether It Resolves. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **6**, 1336-1341.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.10.019>
- [6] Tjalvin, G., *et al.* (2022) Maternal Preconception Occupational Exposure to Cleaning Products and Disinfectants and Offspring Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **149**, 422-431.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.08.025>
- [7] Krzych-Falta, E., *et al.* (2018) The Effect of Selected Risk Factors, Including the Mode of Delivery, on the Development of Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, **35**, 267-273. <https://doi.org/10.5114/ada.2018.76215>
- [8] Patel, B.D., *et al.* (2004) Childhood Smoking Is an Independent Risk Factor for Obstructive Airways Disease in Women. *Thorax*, **59**, 682-686. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.010215>

- [9] Kerkhof, M., *et al.* (2014) Transient Early Wheeze and Lung Function in Early Childhood Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Genes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 68-76.e1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.06.004>
- [10] Ferrante, G., *et al.* (2014) Smoke Exposure as a Risk Factor for Asthma in Childhood: A Review of Current Evidence. *Allergy & Asthma Proceedings*, **35**, 454-461. <https://doi.org/10.2500/aap.2014.35.3789>
- [11] Cook, D.G., Strachan, D.P. and Carey, I.M. (1998) Health Effects of Passive Smoking. 9. Parental Smoking and Spirometric Indices in Children. *Thorax*, **53**, 884-893. <https://doi.org/10.1136/thx.53.10.884>
- [12] Mahon, G.M., Koppelman, G.H. and Vonk, J.M. (2021) Grand Maternal Smoking, Asthma and Lung Function in the Offspring: The Lifelines Cohort Study. *Thorax*, **76**, 441-447. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215232>
- [13] Lu, M., *et al.* (2021) Effect of Early and Late Prenatal Vitamin D and Maternal Asthma Status on Offspring Asthma or Recurrent Wheeze. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **147**, 1234-1241.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.06.041>
- [14] Jolliffe, D.A., *et al.* (2017) Vitamin D Supplementation to Prevent Asthma Exacerbations: A Systematic Review and Meta-Analysis of individual Participant Data. *The Lancet Respiratory Medicine*, **5**, 881-890. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30306-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30306-5)
- [15] Soe, H.H.K., *et al.* (2020) Vitamin D Supplementation for Sickle Cell Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **5**, Cd010858.
- [16] Martineau, A.R., *et al.* (2017) Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. *BMJ*, **356**, i6583.
- [17] Johnson, C.C. and Ownby, D.R. (2017) The Infant Gut Bacterial Microbiota and Risk of Pediatric Asthma and Allergic Diseases. *Translational Research*, **179**, 60-70. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.06.010>
- [18] Ahmadizar, F., *et al.* (2017) Early Life Antibiotic Use and the Risk of Asthma and Asthma Exacerbations in Children. *Pediatric Allergy and Immunology*, **28**, 430-437. <https://doi.org/10.1111/pai.12725>
- [19] Bisgaard, H., *et al.* (2011) Reduced Diversity of the Intestinal Microbiota during Infancy Is Associated with Increased Risk of Allergic Disease at School Age. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **128**, 646-52.e1-5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.060>
- [20] Arrieta, M.C., *et al.* (2015) Early Infancy Microbial and Metabolic Alterations Affect Risk of Childhood Asthma. *Science Translational Medicine*, **7**, 307ra152.
- [21] Korpela, K., *et al.* (2016) Intestinal Microbiome Is Related to Lifetime Antibiotic Use in Finnish Pre-School Children. *Nature Communications*, **7**, 10410. <https://doi.org/10.1038/ncomms10410>
- [22] Taniguchi, Y., *et al.* (2020) Associations of Dog and Cat Ownership with Wheezing and Asthma in Children: Pilot Study of the Japan Environment and Children's Study. *PLOS ONE*, **15**, e0232604. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232604>
- [23] Lang, J.E. (2019) Obesity and Childhood Asthma. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, **25**, 34-43. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000537>
- [24] Eising, J.B., *et al.* (2014) Relationship between Leptin and Lung Function in Young Healthy Children. *European Respiratory Journal*, **43**, 1189-1192. <https://doi.org/10.1183/09031936.00149613>
- [25] Huang, F., *et al.* (2017) Adipokines, Asymmetrical Dimethylarginine, and Pulmonary Function in Adolescents with Asthma and Obesity. *Journal of Asthma*, **54**, 153-161. <https://doi.org/10.1080/02770903.2016.1200611>
- [26] Ali-Dinar, T. and Lang, J.E. (2017) Is Impaired Glucose Metabolism the Missing Piece in the Obesity-Asthma Puzzle? *Pediatric Pulmonology*, **52**, 147-150. <https://doi.org/10.1002/ppul.23625>
- [27] Karampatakis, N., *et al.* (2017) Impaired Glucose Metabolism and Bronchial Hyperresponsiveness in Obese Prepubertal Asthmatic Children. *Pediatric Pulmonology*, **52**, 160-166. <https://doi.org/10.1002/ppul.23516>
- [28] Forno, E., *et al.* (2015) Insulin Resistance, Metabolic Syndrome, and Lung Function in US Adolescents with and without Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **136**, 304-311.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.010>